

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1904

THÈSE

N.°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le samedi 23 juillet 1904, à 1 heure

Par Jacques BOUTTEVILLE

CRYOGÉNINE

ET

FIÈVRE TYPHOÏDE

Président : M. GILBERT, professeur.

*Juges : { MM. ACHARD et CHASSEVANT, professeurs.
LAUNOIS, agrégé.*

Le candidat devra répondre aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical

PARIS

IMPRIMERIE DES FACULTÉS

A. MICHALON

26, rue Monsieur-le-Prince, 26

1904

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen	M. DEBOVE.
Professeurs	MM.
Anatomie.	P. POIRIER
Physiologie	CH. RICHEL
Physique médicale.	GARIEL.
Chimie organique et chimie minérale.	GAUTIER.
Histoire naturelle médicale.	BLANCHARD.
Pathologie et thérapeutique générales.	BOUCHARD.
Pathologie médicale	HUTINEL.
Pathologie chirurgicale	BRISAUD.
Anatomie pathologique	LANNELONGUE.
Histologie.	CORNIL.
Operations et appareils	MATHIAS DUVAL.
Pharmacologie et matière médicale.	N...
Thérapeutique	POUCHET.
Hygiène	GILBERT
Médecine légale.	CHANTEMESSE.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.	BROUARDEL.
Pathologie expérimentale et comparée.	DEJERINE.
	ROGER.
	HAYEM.
Clinique médicale.	DIEULAFOY.
	DEBOVE.
	LANDOUZY.
	GRANCHER.
Maladies des enfants	JOFFROY.
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale.	GAUCHER.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	RAYMOND.
Clinique des maladies du système nerveux.	TERRIER.
	LE DENTU.
Clinique chirurgicale.	TILLAUX.
	BERGER.
Clinique ophtalmologique.	DE LAPERSONNE
Clinique des maladies des voies urinaires.	GUYON.
Clinique d'accouchements	BUDIN.
Clinique gynécologique	PINARD.
Clinique chirurgicale infantile	POZZI.
	KIRMISSON.
<i>Professeurs honoraires : MM. JACCOUD, FOURNIER, FARABEUF et DUPLAY</i>	

Agrévés en exercice.

MM.

ACHARD	FAURE	LEGUEU	TEISSIER
AUVRAY	GILLES DE LA	LEPAGE	THIERY
BESANÇON	TOURETTE	MARION	THIROLOIX
BONNAIRE	GOSSET	MAUCLAIRE	THOINET
BROCA (AUG.)	GOUGET	MERY	VAQUEZ
BROCA (ANDRÉ)	GUIART	POTOCKI	WALLICH
CHASSEVANT	HARTMANN	REMY	WALTHER
CUNEO	JEAN-ELME	RENON	WIDAL
DEMELIN	LANGLOIS	RICHAUD	WURTZ
DESGREZ	LAUNOIS	RIEFFEL (chef	
DUPRE	LEGROY	des trav. anat.)	

Le Secrétaire de la Faculté : M. GRISEZ.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA FAMILLE

A MONSIEUR LE DOCTEUR MERKLEN

Médecin de l'Hôpital Laënnec

A M. LE DOCTEUR BEAURIEUX

Médecin de l'Hôtel-Dieu d'Orléans

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR GILBERT

Professeur de Thérapeutique à la Faculté de médecine de Paris

Médecin de l'hôpital Broussais

Chevalier de la Légion d'honneur

AVANT-PROPOS.

Nous remplirons un devoir agréable en remerciant tout d'abord M. le professeur GILBERT qui a bien voulu nous faire l'honneur de présider cette thèse.

Nous conservons également une profonde reconnaissance à tous nos maîtres : ceux des enseignements primaire et secondaire qui développèrent en nous le goût des sciences, et ceux aussi qui s'appliquèrent à perfectionner nos aptitudes à l'une des professions les plus difficiles.

Enfin, nous n'aurons garde d'oublier tous ceux qui ont facilité notre tâche par les documents qu'ils ont eu la gracieuseté de nous faire parvenir. Quelques-uns seulement ont été cités dans ce travail, mais tous ont droit à notre gratitude.

INTRODUCTION

Après les services rendus par la méthode de Brand-Glénard, il pourrait paraître téméraire d'aborder un pareil sujet; et pourtant, pour tous ceux qui ont vécu au milieu des populations rurales, il est indiscutable que les médications (hydriatiques ou autres) ne seront jamais trop nombreuses pour répondre à des situations infiniment variées.

Théoriquement, il est toujours intéressant de comparer l'action des médicaments avec celle des bains froids; et le Dr Glénard qui l'a fait plus d'une fois (1) nous « encouragea vivement à présenter une thèse sur le traitement de la fièvre typhoïde par la cryogénine » dans l'idée que nous nous placerions au même point de vue, ce que nous n'avons pu faire. Nous eussions

1. FRANTZ-GLÉNARD. *Valeur antypirétique de l'acide phénique, dans le traitement de la fièvre typhoïde*. Delahaye et Lecrosnier. 1881.

d'ailleurs conclu à la supériorité de l'une ou l'autre méthode sinon avec la même satisfaction, du moins avec la même sincérité.

En attendant cette étude comparative nous restons persuadé de la supériorité de la balnéothérapie et nous croyons aussi qu'à défaut des méthodes d'immunisation « l'hygiène publique saura supprimer la fièvre typhoïde « avant que la thérapeutique ait supprimé les bains froids (1). »

Quoi qu'il en soit, on trouve formulée dans le *Traité de médecine* de Brouardel et Gilbert cette idée « que « nulle des méthodes actuelles de traitement de la « dothiéntérie ne peut prétendre s'imposer absolu- « ment, aucune ne réalisant le traitement spécifique. »

Notre maître, M. Merklen, a pu dire d'autre part (2) : « L'histoire de l'antipyrèse médicamenteuse conduit à « plusieurs conclusions intéressantes. Elle démontre « d'une manière péremptoire la nécessité de lutter « contre la fièvre puisque indépendamment des abais- « sements thermiques les antipyrétiques déterminent « souvent la disparition des accidents cérébraux, un « mieux être général, et le retour de l'appétit. »

Cela revient à dire que dans les cas exceptionnels où les bains froids sont contre-indiqués ou insuffisants pour lutter contre le symptôme fièvre, il faut chercher

1. FRANTZ-GLÉNARD. *Antipyrine ou bains froids*. Masson 1888. (Extrait du *Lyon médical*).

2. A. ROBIN. *Traité de thérapeutique*.

autre chose. Cette autre chose, c'était jusqu'ici la quinine. Nous ne discuterons pas les raisons qui l'ont fait préférer, nous constatons seulement cette préférence et dès lors, nous croyons devoir rappeler les paroles du D^r Le Gendre (1) : « On obtient le maximum d'effet « utile en associant la quinine avec les bains qu'on « peut alors donner moins fréquents et à une tempé-
« ture moins basse. »

Pour notre part, c'est surtout la faculté de donner les bains moins fréquents qui nous paraît importer ; car, soit dit en passant, dans le service du D^r Beau-rieux où la règle est de donner les bains à 15°, et où certains malades en ont pris jusqu'à 370, on n'en a pas vu dix sur plus de six cents manifester pour ce mode de traitement une répugnance invincible.

Fort d'avis aussi autorisés, nous avons dès l'abord conscience de l'importance de la question, mais aussi nous nous sentions bien mal placé pour la résoudre. Du moins pouvions-nous fournir quelques éléments à d'autres qui, plus favorisés que nous par leur situation, pourront l'approfondir ; et notre plus grand désir serait que cette thèse fut promptement éclipsée par une autre meilleure. Nous croyons cependant que certains points demeurent acquis et que les recherches cliniques devront surtout porter sur le mode d'administration du

1. LE GENDRE *Thérapeutique de la fièvre typhoïde*, Paris 1894.

médicament au point de vue de la distribution des doses.

On remarquera aussi qu'en ce qui concerne l'emploi combiné de la cryogénine avec d'autres agents thérapeutiques, nous n'avons envisagé que les bains froids donnés à peu près suivant la technique habituelle. Peut-être y aurait-il lieu de rechercher les résultats fournis par l'administration de la cryogénine dans les cas où d'autres médications sont employées sans viser l'hyperthermie (antiseptiques, quinine à faible dose, et même bains).

Enfin son pouvoir antiseptique, bien que probablement faible, n'est peut être pas suffisamment connu, et son action analgésique reste à démontrer.

HISTORIQUE

Depuis la note présentée à l'Académie des Sciences, le 21 juillet 1902, par le regretté professeur Marey, de nombreux travaux se sont succédés sur la cryogénine, ou métabenzamidosemicarbazide.

De toutes les semicarbazides aromatiques si consciemment étudiées par MM. Lumière et Chevrotier (1), celle-là leur avait paru devoir être préférée pour son pouvoir antithermique, son absence de toxicité et sa solubilité relative (2 0/0).

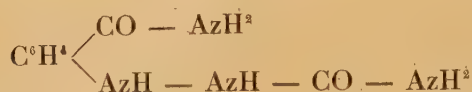
La formule générique des semicarbazides est la suivante :



Dans laquelle R représente un radical aromatique monovalent.

1. Lyon, 1903,

Voici maintenant celle de la cryogénine :



Le plus remarquable des ouvrages publiés sur ce médicament est celui de M. le professeur agrégé Carrière, de Lille (1). Nous n'insisterons pas sur tous les points élucidés dans cette importante étude : ce serait dans la plupart des cas revenir sur ce qui est démontré ; ce serait aussi sortir du cadre que nous nous sommes tracé.

Nous rappellerons seulement que M. Carrière fut le premier à étudier l'action de la cryogénine dans la fièvre typhoïde. En effet, dans la séance de l'Académie des sciences du 29 décembre 1902, le professeur Marey exposait les résultats obtenus de la cryogénine dans les fièvres. Dans sa communication, M. Carrière s'exprimait ainsi :

« Dans la fièvre typhoïde, la cryogénine abaisse la
« température de 1°5 à 2°, les autres symptômes res-
« tant les mêmes, de telle sorte que les fièvres typhoï-
« des traitées dès le quatrième ou cinquième jour avec
« la cryogénine peuvent évoluer sans fièvre pendant
« toute leur durée. J'ai commencé dans ces cas par

1. Paris 1903, Félix Alcan (Extrait de la *Revue de médecine*, 1903).

« des doses fortes, continuées un ou deux jours, puis
« diminuées, et enfin espacées. »

Depuis cette époque, de nombreuses observations ont corroboré ces résultats. Nous en citerons quelques-unes à propos de l'innocuité et de la puissance antithermique de la cryogénine. Ensuite seulement nous parlerons de nos observations personnelles.

I. — DE L'INNOCUITÉ DE LA CRYOGÉNINE

La toxicité de la cryogénine, si tant est qu'elle existe est certainement insignifiante puisqu'on a pu injecter par voie intra-veineuse 2 gr. 50 par kilogramme d'animal sans observer de troubles fâcheux, non plus qu'après l'ingestion de 2 grammes par kilogramme.

De même des tuberculeux ont pu prendre de la cryogénine sans inconvénient pendant 65, 68, 72, 73 et 86 jours quel que soit l'état de leur rein. Nous les avons observés dans le service du D^r Beaurieux. Une malade citée par Rousseau (1) a absorbé une dose quotidienne de 0 gr. 40 pendant sept mois, et il s'agit d'un médicament qui s'accumule ! Car la recherche dans l'urine à l'aide de la liqueur de Fehling le prouve. Dans certains cas, on obtient la coloration verte caractéristique quatre et même sept jours après la dernière prise. C'est ce

1. *Thèse de Bordeaux*, 1903. Observation V.

qui explique que l'abaissement thermique puisse persister plusieurs jours après la suspension du médicament, surtout s'il était administré depuis longtemps. Après une prise isolée, la réaction disparaît vite (30 heures) et l'abaissement de la température est plus fugace.

L'action de la cryogénine sur les divers appareils de l'économie est également négligeable : Les appareils respiratoire et circulatoire ne paraissent pas influencés.

Le sang des malades dont nous parlions plus haut, et aussi le sang d'un sujet sain agité avec une solution de cryogénine ont donné au spectroscope les bandes de l'oxyhémoglobine, réductible par le sulfhydrate d'ammoniaque. Au point de vue histologique, M. Carrière n'a pu noter qu'une légère leucocytose, augmentation des lymphocytes et des éosinophiles, diminution des polynucléaires.

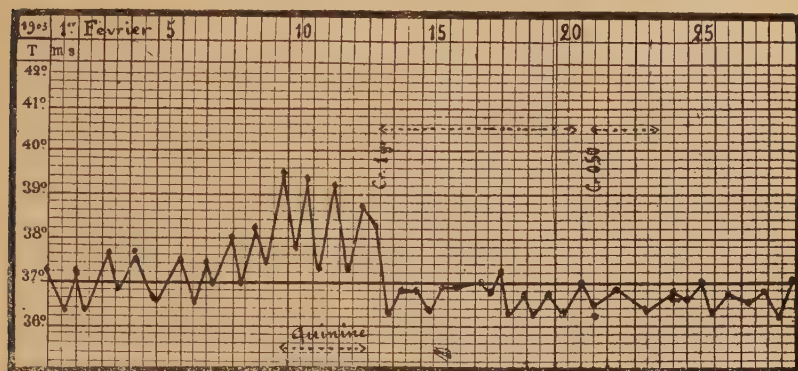
L'appareil digestif n'est pas davantage atteint, ce qui s'explique parce que la cryogénine, qui d'ailleurs n'a aucune action sur les digestions artificielles « *in vitro* », n'est nullement irritante pour les tissus avec lesquels elle se trouve en contact.

Nous avons même noté souvent la cessation de vomissements, et constamment un retour de l'appétit dû à la disparition de la fièvre.

Rein. — Les voies d'élimination sont sauvegardées : *la cryogénine ne ferme pas le rein*. Nous ne saurions

mieux faire que de résumer ici l'observation de Masse-
guin (1).

N°1. Fem. P. E. 25 ans. F. de convalescence de dothiéntérie
(D^r MASSEGUIN de Montpellier).



« Il s'agit d'une malade ayant fait une fièvre d'allure
« sévère. Le dixième ou douzième jour de la maladie,
« elle a des crises urémiques probablement dues à une
« insuffisance rénale relevant d'une néphrite antérieure,
« causée par une intoxication par les champignons.
« Hémorrhagie intestinale le quinzième jour de la fièvre.
« Bains froids. Déferescence longue et lente. Apyrexie
« le vingt-septième jour. »

Au quarantième jour, fièvre de convalescence attei-
gnant 39°5 quarante-huit heures après et traitée par la
cryogénine (voir tracé 1).

1. MASSEGUIN. Thèse de Montpellier, 1903.

M. Masseguin a noté : « le premier jour, un peu de
« sudation passagère. Pas de sensations désagréables
« de troubles gastriques, de nausées, de vomissements.
« La tolérance a toujours été parfaite, l'analyse des
« urines n'a rien donné de particulier. »

L'expérience prouve que les urines ne sont pas diminuées, même lorsque les sueurs se produisent. L'urée totale est un peu augmentée ainsi que l'acide urique, du moins les premiers jours, mais on ne peut dire que la cryogénine ait une action notable sur la nutrition. De même encore on ne saurait affirmer qu'elle ait une action directe sur le système nerveux en dehors des centres thermiques, et si nous avons vu le délire cesser, il est certain que cela était dû à la disparition de la fièvre. Cependant disons en passant qu'on a signalé une action analgésique qui n'est point encore établie, mais que nous avons bien cru remarquer personnellement dans deux cas de névralgie faciale (1).

En somme la cryogénine ne paraît pas avoir d'autre inconvénient qu'une sudation passagère qui se produit surtout chez certains malades et avec les fortes doses. Elle semble posséder les qualités exigées par M. Roger d'un antithermique « abaisser la température sans troubler les réactions de l'organisme (2). » Et cependant,

1. D'après le Dr L. CHEVALIER (*Bulletin gén. de thérapeutique de 30 mars*), l'ingestion de cryogénine arrête l'élévation thermique due à la piqûre des corps opto-striés.

2. ROGER. *Maladies infectieuses*, Masson, 1902.

à l'aide d'observations qui ne nous ont paru nullement probantes, on l'a accusée une fois de produire du collapsus. Mais les bains froids donnés d'une façon inconsiderée ne le produisent donc jamais ? « Le meilleur traitement de la fièvre typhoïde, a dit M. Dujardin-Beaumetz, « est un bon médecin. » On pourrait en dire autant de toutes les maladies. Aussi pourrait-on expliquer ces mauvais résultats par une réfrigération exagérée, c'est-à-dire une dose trop forte pour les malades en question, tuberculeux à la dernière période. Et dès lors, notre réponse sera facile : « Dans le service du Dr Beaurieux, où plus de cent tuberculeux ou typhoïdants ont été traités par la cryogénine, pas une seule fois on n'a observé ce collapsus. »

II. — DE LA PUISSANCE ANTITHERMIQUE DE LA CRYOGÉNINE

L'action de la cryogénine sur la température d'un sujet normal est peu prononcée ($0^{\circ} 2$ à $0^{\circ} 3$ chez l'animal, $0^{\circ} 5$ chez l'homme) et peu durable (dix à douze heures). Chez le fébricitant, il n'en va plus de même, mais tout dépend de la nature de la maladie: « Dans
« les affections aiguës, la chute est généralement peu
« accentuée ($2/10$ à $8/10$ de degré). Dans les *rhumatis-*
« *mes*, les résultats ont été variables ($0^{\circ} 3$ à $2^{\circ} 3$). Dans
« quelques cas d'*impaludisme*, les résultats ont été
« satisfaisants, et comparables à ceux que l'on obtient
« à l'aide de la quinine. Chez les *tuberculeux*, l'action...
« est extrêmement intense dans les fièvres des formes
« chroniques. A doses moyennes, la cryogénine ramène
« la température à la normale, si élevée qu'elle soit
« primitivement. Cette chute dure vingt-quatre heures
« en général. Si l'administration est continuée plusieurs

« jours on peut voir son action se prolonger pendant
« longtemps, et quelquefois même la température ne
« s'élève plus... Dans la fièvre typhoïde, la cryogénine
« abaisse la température de $1^{\circ} 5$ à 2° (1). »

A l'appui de ses dires, M. Carrière a publié huit observations, dans lesquelles la maladie avait évolué aux environs de 38° , ou même sans fièvre lorsque le traitement par la cryogénine avait été commencé à temps. Ainsi réalisait-il ce qui avait été considéré comme impossible : « transformer en rémittente fran-
« che la fièvre continue du deuxième septenaire et
« surtout de sa première moitié, du huitième au
« douzième jour... période qu'on pourrait appeler irré-
« ductible (2). »

De ces tracés nous avons choisi non le plus caractéristique, (tracé 2) mais celui qui permettait de voir le plus nettement l'effet produit par la suspension prématurée du médicament.

On remarquera, pour ne parler que de la quinine, donnée à la dose de 0.60 de sulfate, que celle-ci n'avait pas produit d'abaissement thermique. Nous ne signalons pas ce fait que l'on pourra remarquer sur d'autres tracés (car la cryogénine fut généralement donnée après l'échec des autres médicaments) dans le but de faire une comparaison. Si la cryogénine n'a guère de

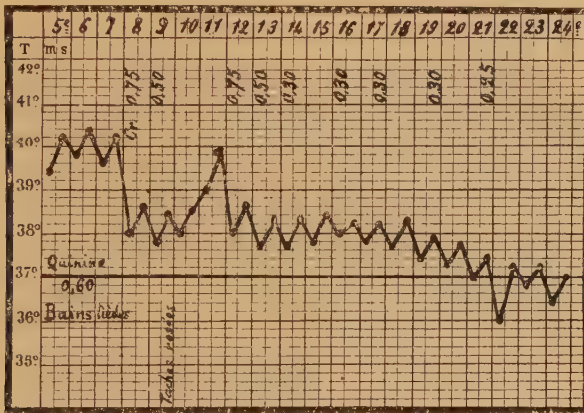
1. CARRIÈRE, *loc. cit.*

2. LE GENDRE, *loc cit.*

contre-indication, elle n'a pas d'incompatibilité thérapeutique et vu son action limitée à la température, il ne peut-être question pour elle de se substituer à d'autres médications qui, dans beaucoup de cas, seront peut-être indiquées pour compléter ses effets par leurs propriétés diverses.

N° 2, — Célestine R..., 12 ans.

(Pr. CARRIÈRE de Lille).



Séro-diagnostic : positif. — Diazo-réaction : très nette.

Nous avons voulu simplement un argument de plus, bien qu'il ne fût pas nécessaire, pour montrer que la puissance d'action de la cryogénine ne s'étendait pas qu'aux typhoïdettes. En effet M. Merklen (1), que nous avons cité plus haut, ajoutait : « Mais ces résultats (abais-

« sements thermiques et amélioration de l'état général)

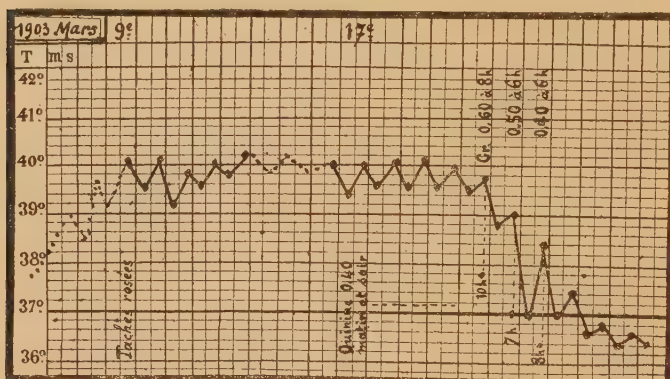
1. *Loc., cit.*

« sont loin d'être constants, et il est intéressant de
« noter que l'action de ces médicaments, de la quinine
« surtout, est une sorte de pierre de touche du pro-
« nostic : leur inefficacité indique une fièvre typhoïde
« grave. »

Aussi croyons-nous bon d'ajouter ici un nouveau
tracé tout aussi démonstratif.

N° 3. — P..., adulte.

Dr A. MARTINET de Paris.



MM. Boy-Tessier et Bruneau(1) qui ont étudié l'action
de la cryogénine dans diverses infections pyrétiques ont
pu formuler ces conclusions : « 1° La cryogénine à la
« dose de deux grammes, un gramme cinquante, un

1. *Marseille médical*, 1903.

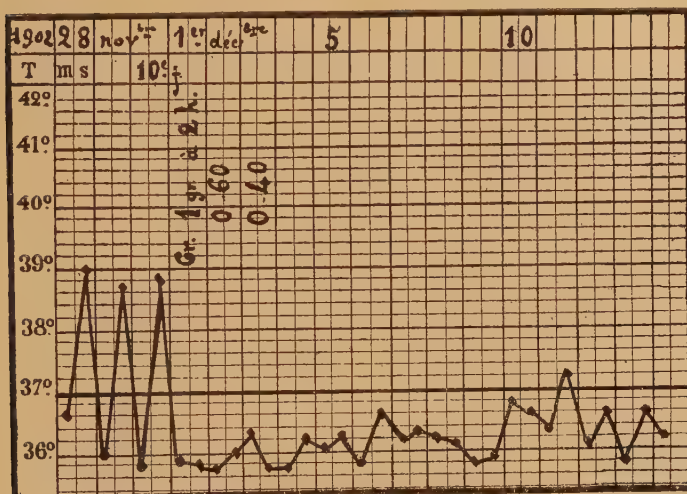
« gramme, cinquante centigrammes, abaisse presque
« toujours la température de un à trois degrés. 2° L'abais-
« sement de la température se fait très rapidement, le
« plus ordinairement de deux à quatre heures après
« l'ingestion, parfois une heure après. 3° La durée
« de l'abaissement est variable. Elle oscille entre six et
« dix-huit heures pour une même dose. Après plu-
« sieurs doses successives administrées dès que le
« thermomètre accusait un mouvement de hausse, on
« put maintenir la baisse thermique pendant quatre
« jours de suite. 4° Une fois l'abaissement obtenu à
« l'aide d'une dose massive, il suffit d'une dose moitié
« moindre et plus petite encore pour maintenir la tem-
« pérature aux environs de 38° ou 38° 5 pendant toute
« la durée de l'affection. »

Le tracé 4 de M. Boy-Tessier montre bien l'action de la cryogénine ainsi administrée chez les dothi-
nenteriques.

Enfin avec le tracé 5 nous arrivons à nos observa-
tions personnelles. C'était la première fois que l'on
employait la cryogénine dans la dothiéntérie à l'hô-
pital d'Orléans ; le résultat fut tellement inattendu,
que, malgré le *séro-diagnostic positif*, la céphalée, la
douleur dans la fosse iliaque droite, et la fièvre, le
Dr Beaurieux fit toutes réserves sur la certitude du
diagnostic. Il sembla en effet que l'on venait d'assister
à une véritable jugulation de la fièvre typhoïde. On
comprendra que nous n'osions pas nous prononcer

d'avantage, mais nous croyons bon de publier la courbe.

Hôtel-Dieu d'Orléans
N° 5. — Marcelle E..., 15 ans. (Service du Dr BEAURIEUX).



Séro-diagnostic : positif.

Observation personnelle.

III. — DE L'EMPLOI DE LA CRYOGÉNINE CHEZ LES DOTHIÉNENTÉRIQUES

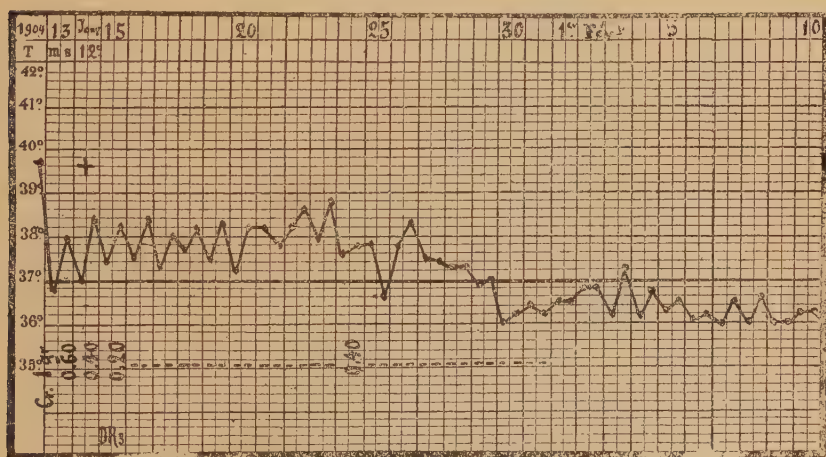
La cryogénine employée seule.

Après de tels résultats, il était tout indiqué de recourir à ce nouvel antithermique dont l'absence de toxi-

Hôtel-Dieu d'Orléans (Service du D^r BEAURIEUX.

N° 6. — Femme A..., 26 ans.

DOTHIÉNENTÉRIE ET PNEUMONIE



+ Séro-diagnostic : positif.

Observation personnelle.

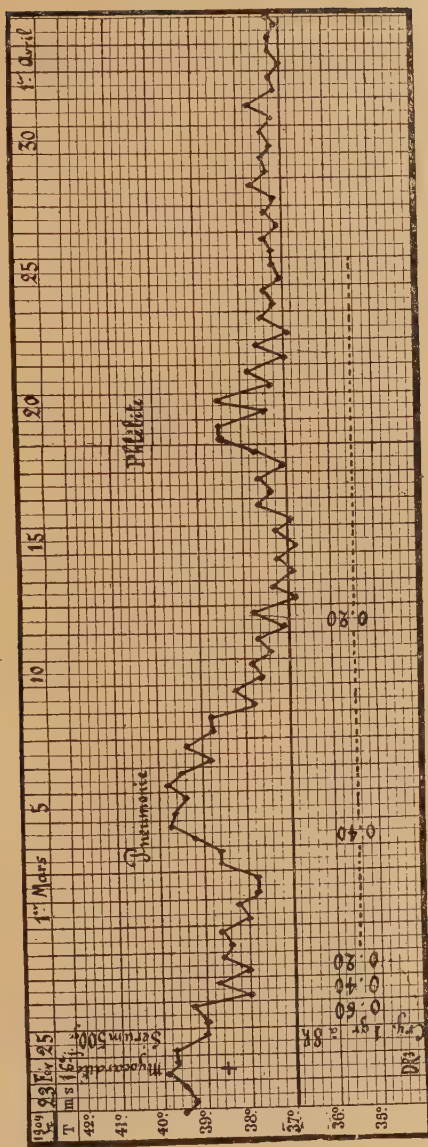
cité n'excluait pas la rapidité et la sûreté d'action. Toutefois le Dr Beaurieux voulut le réserver d'abord aux cas où les bains ne donneraient pas tout l'effet recherché puis à certains cas compliqués où les bains se trouvaient contre-indiqués. Il en fut ainsi chez la femme A... (tracé 6) qui fut amenée des environs dans un état alarmant ; alitée depuis plus d'une semaine pour une typhoïde compliquée de pneumonie, cette malade présentait des signes de myocardite.

M... (tracé 7) qui arrivait au quinzième jour dans le service dirigé momentanément par le Dr Jaulin avait aussi de la myocardite. Abattu et cyanosé, il se trouvait le surlendemain dans un état inquiétant. On lui fit une injection de cinq cents grammes de sérum caféiné, et le traitement par la cryogénine fut commencé. Huit jours après son état paraissait considérablement amélioré. Malheureusement ce malade avait été en contact avec un pneumonique, envoyé par erreur dans la salle avec le diagnostic de dothiéntérie. Il fit une pneumonie qui évolua dans de bonnes conditions, la cryogénine étant continuée pendant ce temps. Une phlébite détermina une nouvelle ascension de la température, mais sitôt que celle-ci revint à la normale, on put supprimer la cryogénine définitivement et, comme le précédent, ce malade guérit.

Avec le tracé 8 nous arrivons à un cas moins typique, parce que des bains furent donnés au début,

Hôtel-Dieu d'Orléans (Service du Dr BEAURIEX).

N° 7. — M..., homme, 28 ans.

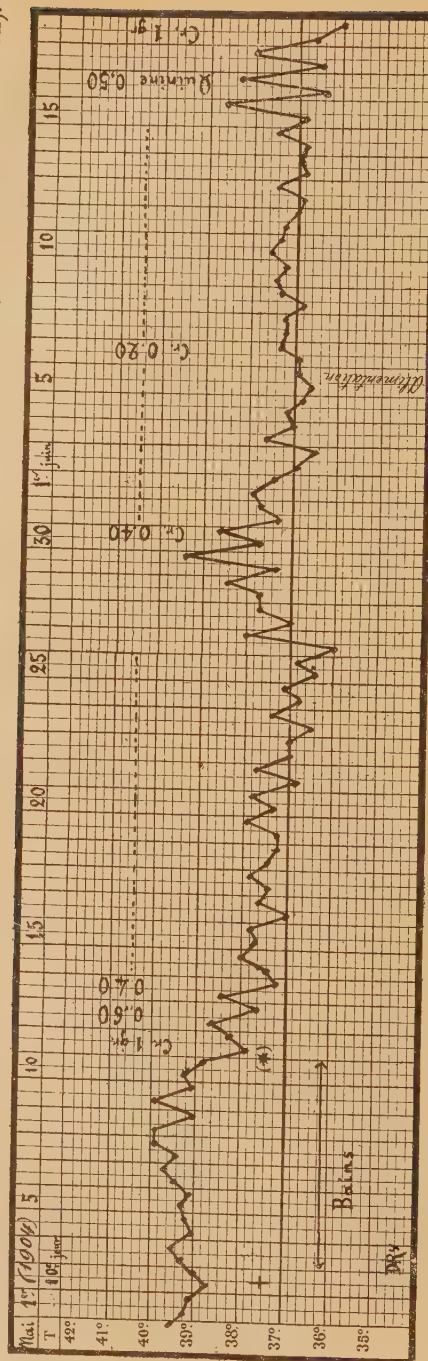


+ Séro-diagnostic : positif.

Observation personnelle.

N° 8. — Femme J..., 23 ans.

Hôtel-Dieu d'Orléans (Service du Dr BEAUREUX).



+ Séro-diagnostic : positif. (*) Hémorrhagies.

Observation personnelle.

la cryogénine administrée plus tard que dans les cas précédents, et la défervescence plus tardive.

Le tracé 1 a montré l'effet de la cryogénine dans la fièvre de convalescence, nous croyons inutile d'en produire d'autres.

Dans tous ces cas, nous avons donné la cryogénine en cachets à la dose de 1 gramme le premier jour, 0.60 le lendemain, 0.40 centigrammes le troisième jour, puis une dose quotidienne de 0.40, ou 0.20 centigrammes suivant l'effet produit.

Cette méthode, imitée de celle de Dumarest, nous a donné les résultats que nous avons indiqués, mais comme nous ne possédons pas encore la technique parfaite, nous rappellerons celle que M. Huchard a exposée dans le *Journal des praticiens* du 4 avril 1903 :
« On commence par une dose de 50 centigrammes ou
« bien de 1 gramme et de 1 gr. 50, cette dernière
« répartie en deux ou trois cachets donnés à 4 heure
« d'intervalle au milieu du jour vers midi et 4 heure ;
« on continue cette dose pendant deux jours, puis elle
« est diminuée ensuite de 0.10 par jour jusqu'à moitié
« de la dose primitive. Si la fièvre ne reparait plus on
« interrompt 1 jour, puis 2, 3. Si elle reparait on
« redonne la cryogénine à une dose de 0.10 plus élevée
« que la dose dernière : Le seul inconvénient est les
« sueurs que provoque parfois le remède ; mais les
« malades se sentent très soulagés. »

Telle est la méthode employée par M. Huchard chez

les tuberculeux, tels sont les résultats qu'il a obtenus. Pour nous, nous avons constamment obtenu chez les typhoïsants une amélioration marquée de l'état général : disparition de la sécheresse de la langue, des vomissements, de l'excitation, de l'insomnie, de la stupeur et souvent du délire.

Beaucoup de médecins ont obtenu des résultats analogues. M. le professeur Cerné, de Rouen, a bien remarqué l'euphorie et la lucidité qui suivent les prises de cryogénine.

La cryogénine adjuvant des bains froids.

Dans aucun cas, nous n'avons voulu, sans y être obligé par des complications, abandonner les bains dont les malades du service se trouvaient si bien. Toutefois, nous avons souvent cru devoir adjoindre à leur action celle de la cryogénine pour les raisons suivantes :

Lorsqu'il y a dix ans, le Dr Beaurieux prit la direction de son service, il éprouva des difficultés d'ordre intérieur pour donner les bains jour et nuit suivant la technique rigoureuse de Brand. Il pensa, d'abord, à les donner à une température plus basse, afin d'obtenir une réfrigération suffisante pour que les malades pussent atteindre le matin sans ascension thermique trop prononcée. Grâce à des bains à 15° et même 10°, dans les cas graves, cas pour lesquels on donnait exceptionnellement un bain nocturne, on obtient ce

résultat que, dans ce service où l'on reçoit les formes les plus graves de la région et où beaucoup de malades arrivent à la dernière extrémité, la mortalité ne fut guère supérieure à celle des statistiques les plus favorables (10.38 0/0 de 1895 à 1904).

On avait ainsi l'avantage de laisser reposer la nuit infirmiers et malades; mais ici Brand défendant sa méthode eût répété: « Peut-on appeler repos l'agitation, « l'insomnie, l'accablement de la fièvre, les soubresauts « des tendons?... Le vrai moment de repos est celui « qui suit le bain froid. » Cet argument peut être contestable. Nous sommes heureux cependant de pouvoir y répondre autrement que par des raisons théoriques : car, chez nos malades, il fut presque constamment controuvé. Du reste, chaque fois que les bains diurnes ne produiraient pas un effet suffisamment prolongé, la cryogénine, à défaut d'un bain nocturne, permettait d'assurer, en même temps que la diminution ou la disparition de la fièvre, le repos de la nuit. Quoiqu'il en soit, voici la marche suivie :

A défaut de séro-diagnostic positif, le diagnostic de dothiéntérie ne fut jamais formulé que si tous les autres signes, y compris la diazoréaction, se trouvaient accentués au point de ne laisser place à aucun doute. Dans ce cas, on donnait de suite un bain toutes les deux heures, à la température de 25° le premier jour, de 20° le second, de 15° les jours suivants, jusqu'à obtention de la défervescence complète, et, dans certaines

formes graves, outre qu'un bain nocturne a été souvent prescrit, la température a été abaissée sans aucun inconvénient jusqu'à 10°.

La cryogénine, nous le répétons, a été donnée surtout dans les formes les plus rebelles, et, pourtant, nous sommes arrivés à la statistique suivante :

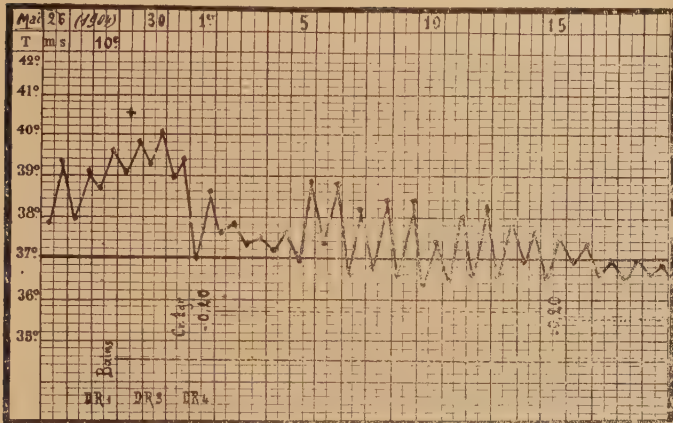
Sur 20 cas du deuxième semestre 1902, où la cryogénine n'a pas figuré, la défervescence a été observée en moyenne au 23^e jour de traitement.

Sur 21 cas du deuxième semestre 1903 et premier 1904, où figure la cryogénine, la défervescence apparut au 19^e jour en moyenne.

Qu'eût-ce été si nous avions eu à comparer des cas d'égale gravité, et si la cryogénine avait été donnée dès le début du traitement ? Remarquons en outre, que parmi ces 21 derniers cas, il s'en trouve trois — cas très graves à séro-diagnostic négatif — où la défervescence ne s'est produite qu'au 40^e ou 41^e jour, et, quatre, les 24^e, 27^e et 28^e jours de traitement ; en sorte que, dans 14 cas, — soit les deux tiers du temps, — nous avons eu la défervescence au 12^e jour de traitement en moyenne.

Il serait difficile de publier les tracés de tous ces cas, nous en avons pris deux au hasard parmi les plus récents (Tracé 9 et 10). Ils suffiront à montrer l'évolution ordinaire de la température dans la dothiéntérie avec le traitement combiné, tel qu'il a été employé à l'Hôtel-Dieu d'Orléans. Ainsi que l'ont remarqué MM. Boy-Tessier et Bruneau, Combemale et Liénard,

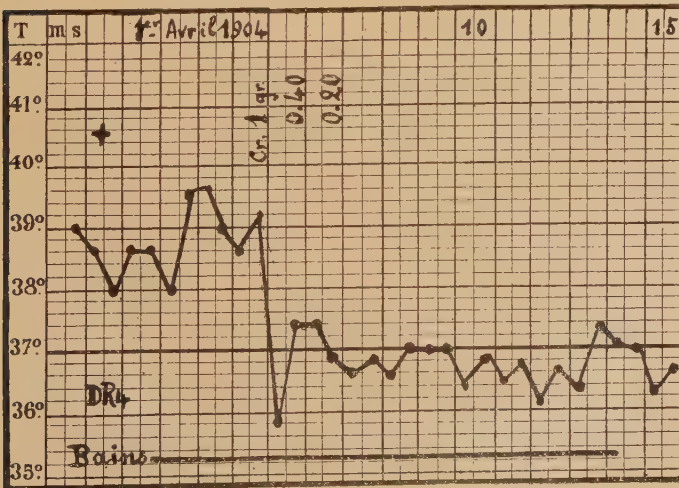
Hôtel-Dieu d'Orléans
N° 9. — Femme B..., 24 ans. (Service du D^r BEAURIEUX).



+ Séro-diagnostic : positif.

Observation personnelle.

Hôtel-Dieu d'Orléans.
N° 10. — T..., Anaïs, adulte. (Service du D^r BEAURIEUX).



Observation personnelle.

de Lille, il serait préférable de prendre la température très fréquemment ; mais, ici, on tombe dans un autre écueil et les courbes deviennent difficiles à lire : nous en avons plusieurs de ce genre ; l'une d'elles, prêtée par le D^r Hortolès de Montpellier, et que nous regrettons de ne pouvoir reproduire, permet cependant des déductions intéressantes après un examen attentif :

1° Les chutes de température produites par une même dose de cryogénine, sont surtout prononcées, lorsqu'elles ont été précédées de bains ou de doses de quinine qui n'avaient cependant produit aucun effet apparaissant sur la courbe ; il y a là un phénomène inexpliqué.

2° La chute de température ne dure pas généralement plus de quelques heures.

En somme, il serait préférable, au lieu de deux températures prises à heure fixée d'avance, d'avoir, outre les maxima et les minima, la moyenne quotidienne, ou les moyennes du matin et du soir, tirées d'un grand nombre de notations.

Cette façon de prendre la température permettrait, en outre d'une vue plus juste de son évolution, un dosage plus rationnel du médicament, comme dans certaines méthodes, on fait pour les bains ; du reste c'est avec raison, selon nous, que certains médecins préfèrent ne pas viser à l'apyrexie complète.

Qu'on nous pardonne d'exiger tant de précision. Dans l'impossibilité où nous nous sommes trouvé de l'obtenir, nous souhaiterions d'en voir d'autres y arriver.

CONCLUSIONS.

I. La cryogénine peut être employée avec avantage en même temps que les bains.

α). Elle permet à la dothiéntérie d'évoluer avec une température inférieure à celle qu'on observe en dehors de son usage.

β). Elle contribue à l'amélioration de l'état général et hâte la défervescence.

γ). Elle permet de suspendre les bains ou de les donner à une température moins basse.

II. La cryogénine, grâce à sa puissance et à son innocuité, est l'antithermique de choix chaque fois que les bains froids sont contre-indiqués.

III. — Son efficacité est absolue dans la fièvre de convalescence.

Vu : le Président de la thèse,
GILBERT

Vu : le Doyen,
DEBOVE

Vu et permis d'imprimer :
le Vice-recteur de l'Académie de Paris,
L. LIARD

BIBLIOGRAPHIE

Travaux originaux.

- A. et L. Lumière et J. Chevrotier. — Propriétés pharmacodynamiques de certaines semicarbazides aromatiques. — (Acad. Sc., Paris. — Séance 21 juill. 1902).
- F. Dumarest. — Sanatorium d'Hauteville. — La Cryogénine dans la fièvre des tuberculeux. — (*Presse médicale*, Paris, 22 novembre 1902 ; *Lyon médical*, 23 novembre 1902).
- A. Gelibert, de Lyon. — Un nouvel antithermique, la Cryogénine. (Communic. faite à la Soc. des Sc. méd. de Lyon, le 19 nov. 1902. *Lyon méd.*, 14 déc. 1902).
- Prof. Carrière, de Lille. — La Cryogénine dans les fièvres. — (Acad. des Sc. — Séance du 29 décembre 1902).
- Boj-Teissier, de Marseille. — Sur l'emploi de la Cryogénine. — Communic. au Comité méd. des Bouches-du-Rh., 12 décembre 1902. — (*Marseille médical*, 15 janvier 1903).
- Prof. Boinet, de Marseille. — Sur la Cryogénine. (Comité médical des Bouches-du-Rhône, 19 décembre 1902 — *Marseille médical*, 15 janvier 1903, p. 58).
- Démurger, de Lyon. — Sur un cas de fièvre typhoïde traitée par la Cryogénine. — (*Lyon médical*, 18 janvier 1903).
- Prof. Poncet, de Lyon. — Action de la Cryogénine dans le rhuma-

- tisme tuberculeux. — (*Gazette des Hôpitaux*, Paris, 20 janvier 1903).
- Boy-Teissier et A. Bruneau**, de Marseille. — La Cryogénine dans quelques maladies infectieuses. — (Communic. au Comité méd. des Bouches-du-Rhône, 16 janvier 1903. — *Marseille médical*, 1^{er} février 1903).
- Boy-Teissier et Barraja**, de Marseille. — Sur la Cryogénine. — (Comité méd. des Bouches-du-Rhône, 23 janvier 1903. — *Marseille médical*, 15 février 1903).
- Prof. Combemale et Liénard**, de Lille. — La Cryogénine, nouvel antipyrétique. — (*Echo médical du Nord*, 15 mars 1903).
- A. Masseguin**, de Montpellier. — Contribution à l'étude clinique de la Cryogénine. — (Thèse inaugurale de Montpellier, mars 1903).
- Manseau**, de Bordeaux. — Réaction permettant d'identifier la Cryogénine. — *Bulletin des travaux de la Société de pharmacie à Bordeaux*, mars 1903, p. 87).
- Audibert et Combes**, de Marseille. — Cryogénine et Tuberculose. — (*Gazette des Hôpitaux de Paris*, 26 mars 1903).
- Les mêmes et **Boy-Teissier**. — Effets funestes de la Cryogénine dans quelques cas de tuberculose. — (Comité méd. des Bouches-du-Rhône, 6 mars 1903. — *Marseille médical*, 1^{er} avril 1903).
- A. et L. Lumière et J. Chevrotier**, de Lyon. — Sur les semicarbazides et leurs propriétés pharmacodynamiques, mars 1903.
- Demurger**, de Lyon. — De la Cryogénine et de ses emplois thérapeutiques. — (Thèse de Lyon, avril 1903).
- H. Huchard**, de Paris. — La Cryogénine. — (*Journal des Praticiens*, 4 avril 1903).
- Prof. Barral**, de Lyon. — Quelques réactions nouvelles de la Cryogénine. — (Soc. méd. des Hôp. de Lyon, 21 avril 1903. — *Lyon médical*, 26 avril 1903, p. 724, et *Bulletin de la pharmacie de Lyon*, mai 1903).
- A. et L. Lumière et J. Chaumier**, de Lyon. — Les Semicarbazides et la Cryogénine. (Congrès international de médecine de Madrid, 23-30 avril 1903).
- Durand et Prof. Gentès**, de Bordeaux. — La Cryogénine dans la tuberculose. — (Communic. à la Soc. de méd. et de chir. de

- Bordeaux, 24 avril 1903. — *Journal de médecine de Bordeaux*, 26 avril 1903, p. 293. — *Gazette hebdomadaire des Sciences médicales de Bordeaux*, 10 mai 1902).
- Prof. **Pérochaud**, de Nantes. — La Cryogénine. (*Gazette médicale de Nantes*, 9 mai 1903, p. 358).
- Mouisset**, de Lyon. — La Cryogénine. — (Communic. Soc. des Sc. méd. de Lyon. — 25 mars 1903. — *Lyon médical*, 24 mai 1903).
- Delamare**, de Nîmes. — La Cryogénine. — (*Echo médical des Cévennes*, juin 1903).
- Prof. **Poncet**, de Lyon. — La Cryogénine dans le rhumatisme articulaire tuberculeux. — (Communic. à la Soc. nationale de méd. de Lyon du 25 mai 1903. — *Lyon médical*, 14 juin 1903, p. 1036 et *Bulletin médical*, Paris, 8 août 1903).
- Prof. **G. Carrière**, de Lille. — Etude thérapeutique et expérimentale sur la métabenzamidosemicarbazide (Cryogénine). — (*Revue de médecine de Paris*, juin, juillet et août 1903).
- Rousseau**, d'Orléans. — Quelques considérations thérapeutiques sur la Cryogénine (*Gazette des Hôpitaux de Paris*, 2 juillet 1903).
- Rousseau**. — Etude thérapeutique sur la Cryogénine. — (Thèse inaugurale de Bordeaux, 24 juillet 1903).
- Ferlin**, de Valence. — Notes sur un médicament nouveau : la Cryogénine. — (*Bulletin de la Soc. médico-chirurg. de la Drôme et de l'Ardèche*, août 1903).
- Prof. agr. **Oui**, de Lille. — Etude sur l'infection puerpérale généralisée. — (*Echo médical du Nord*, 27 septembre 1903. — La Cryogénine).
- Alfred **Martinet**, de Paris. — Etude clinique de la Cryogénine. — (*Presse médicale de Paris*, 30 septembre 1903).
- G. Waptzaroff**. — Action de la Cryogénine sur la fièvre tuberculeuse chez l'enfant. — (Thèse Montpellier, novembre 1903).
- Hortolès**, de Montpellier. — Sur la Cryogénine. (Communic. à l'Acad. des Sc. et lettres de Montpellier. Section de médecine. — Séance du 12 février 1903 ; *Montpellier médical*, 1^{er} novembre 1903).
- Prof. **E. Ausset**, de Lille. — Etude thérapeutique sur la Cryogénine. — (*Pédiatrie pratique*, 1^{er} novembre 1903).

Méline. — Etude sur l'emploi de la Cryogénine dans la fièvre des tuberculeux. — (Thèse de Bordeaux, novembre 1903).

Prof. **Faivre**, de Poitiers. — Sur la Cryogénine. — (Société des Sciences médicales de Poitiers. — 4 décembre 1903. — *Poitou médical*, janvier 1904).

Prof. **Combemale**, Lille. — Etude sur la varicelle. (La Cryogénine antithermique). — *Echo médical du Nord*, 10 janvier 1904.

Lemaitre (Paul). — Sur les moyens de reconnaître l'élimination rénale de la Cryogénine. — (*Gazette des Sc. méd. de Bordeaux*, 10 janvier 1904).

Couraud. — Contribution à l'étude de la Cryogénine. — La Cryogénine dans l'urine. Son élimination. (Thèse de Lyon, janvier 1904).

Rouquet. — Contribution à l'étude clinique de la Cryogénine. — (Thèse de Toulouse, février 1904).

Prof. **E. Ausset**, de Lille. — La fièvre scarlatine. — La Cryogénine antithermique. — *Pédiatrie pratique*, 15 février 1904).

TABLE

Avant-Propos	7
Introduction.	9
Historique	13
I. — INNOCUITÉ DE LA CRYOGÉNINE	17
II. — PUISSANCE ANTITHERMIQUE DE LA CRYOGÉNINE	29
III. — EMPLOI DE LA CRYOGÉNINE CHEZ LES DOTHÉNENTÉRI- QUES	31
<i>La cryogénine employée seule</i>	31
<i>La cryogénine adjuvant des bains froids</i>	36
Conclusions	41
Bibliographie	43

